RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LYSANXIA 15 mg/ml, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PRAZEPAM.....1,5 g
Propylène glycol
Ethyldiéthylène glycol
Saccharine sodique
Polysorbate 80
Menthol
Anéthole
Bleu patenté V
pour 100 ml de cette solution.

1 ml de cette solution correspond à 30 gouttes contenant 15 mg de prazépam.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation du Prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

Doses

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Chez l'adulte *:* En pratique courante, 10 à 30 mg par jour réparties en plusieurs prises au cours de la journée, soit 20 à 60 gouttes par jour.

Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique *:* Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens, et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

4.3 Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- Myasthénie.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épileptogène. A doses excessives, risques d'accidents neurologiques à type de convulsions, en particulier chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement prescrites.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :
L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DEPENDANCE :
Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- Durée du traitement
- Dose
- Antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.
D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Ceci n'est pas attendu avec le prazépam en raison de sa longue demi-vie (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHENOMENE DE REBOND :
Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES :
Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

TROUBLES DU COMPORTEMENT :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :
- Aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- Idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- Désinhibition avec impulsivité,
- Euphorie, irritabilité,
- Amnésie antérograde,
- Suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

RISQUE D'ACCUMULATION :
Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).
Chez des personnes âgées, ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

SUJET AGE :
Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR :
Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITE D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT :
Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.
Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

ENFANT :
Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation du Prazépam n'est pas recommandée chez l'enfant.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE :
Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE :
Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association déconseillée

- **Alcool**
  Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations a prendre en compte

- **Autres dépresseurs du système nerveux central :** dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H_1 sédatifs *;* antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.
  Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
  De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

- **Buprénorphine**
  Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.
  Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

4.6 Grossesse et Allaitement

Grossesse

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs foetaux et de la variabilité du rythme cardiaque foetal ont été décrits.
Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, l'utilisation de prazépam est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme, dans le strict respect des indications et des posologies.

En fin de grossesse, s'il s'avère nécessaire d'instaurer un traitement par prazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions).

Si la durée du sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8 Effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.

Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

- Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,

- Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non,

Effets indésirables généraux

- hypotonie musculaire, asthénie,

Effets indésirables oculaires

- diplopie.

En raison de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques, et en cas de non respect des doses préconisées :
- risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant,
- possibilité d'agitation et de confusion chez le sujet âgé.

4.9 Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.
Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.
Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANXIOLYTIQUES
Code ATC : N05BA11
(N : Système nerveux central)

Le prazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
-myorelaxante,
-anxiolytique,
-sédative,

-hypnotique,
-anticonvulsivante,
-amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ_1 et BZ_2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution
Le prazépam est entièrement métabolisé en desméthyldiazépam lors du premier passage hépatique, avec un pic sérique atteint en 4 à 6 heures. Le volume de distribution du desméthyldiazépam est de l'ordre de 1 l/kg. La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %. La demi-vie d'élimination plasmatique du prazépam varie de 30 à 150 heures (en moyenne 65 heures). L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 10 à 15 jours. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3%) de prazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Les métabolites principaux du prazépam sont des dérivés hydroxylés ; le 3-OH-prazépam est également actif mais ce métabolite est éliminé beaucoup plus rapidement que la molécule mère et son effet pharmacologique est négligeable. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Populations à risque
- Sujet âgé :
  Le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet

6.2 Durée de conservation

3 ans

6.3 Précautions particulières de conservation

Sans objet

6.4 Nature et contenance du récipient

20 ml en flacon (verre brun) de 25 ml muni d'un bouchon (polypropylène) et d'un compte-gouttes (PE).
125 ml en flacon (verre brun) avec mesurette graduée (PE/Polystyrène)

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

331 168-6 : 20 ml en flacon (600 gouttes) en verre brun de 25 ml muni d'un bouchon (polypropylène) et d'un compte-gouttes (PE)
558 337-7 : 125 ml en flacon (verre brun) avec mesurette graduée (PE/Polystyrène)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Durée de prescription limitée à 12 semaines.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

DEFIANTE FARMACEUTICA
Rua dos Ferreiros, 260
260 FUNCHAL
PORTUGAL

Nom et adresse de l'Exploitant :
Laboratoires LYNAPHARM
149, boulevard Stalingrad
69100 VILLEURBANNE

10. DATE D'APPROBATION / REVISION

AMM : 22/06/1988
Dernière révision : 31/10/2005

Prix Public: 2.76 €
Remboursé Sécurité Sociale à 65%
Agréé aux Collectivités